

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
und Poliklinik der Freien Universität Berlin
Psychiatrische Klinik II

Direktor: Professor Dr. H. Hippus

ÜBER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN LEBERSCHÄDEN
UND THERAPIE MIT PSYCHOPHARMAKA
BEI EINEM NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHEN
KRANKENGUT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Emmanuel Chukwudi Mekwunye
aus Onicha-Olona/Nigeria

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
und Poliklinik der Freien Universität Berlin

Psychiatrische Klinik II

(Direktor: Prof. Dr. H. H i p p i u s)

ÜBER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN LEBERSCHÄDEN
UND THERAPIE MIT PSYCHOPHARMAKA
BEI EINEM NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHEN
KRANKENGUT

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Emmanuel Chukwudi Mekwunye
aus Onicha-Olona/Nigeria

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Hanns Hippus

Korreferent: Professor Dr.med. Peter Körtge



Promoviert am: 19.Mai 1969

INHALT

	Seite
1 EINLEITUNG	4
2 ZUM PROBLEM DER ARZNEIMITTELBEDINGTEN LEBERSCHÄDEN	6
3 BEDEUTUNG DER LEBERFUNKTIONSPROBEN BEI LEBERKRANKHEITEN	8
4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
1) Zusammensetzung des Krankengutes	15
2) Die Morbiditätsstatistik der Virus- hepatitis in der Differentialdiagnose des medikamentösen Ikterus	16
3) Häufigkeit von Ikterus bei Kranken ohne und bei Kranken mit Lebervorschädigung	19
4) Statistische Überprüfung der Zusammen- hänge zwischen Therapie mit Psychophar- maka und Auftreten von Ikterus bei Kranken mit Lebervorschädigung	24
5) Häufigkeit und Bedeutung der pathologi- schen alkalischen Phosphatase bei Kran- ken mit Ikterus während einer Therapie mit Psychopharmaka	28
6) Einfluß der Psychopharmaka auf die vor- geschädigte Leber bei Kranken ohne Ik- terus, beurteilt anhand der Leberfunk- tionsproben	32
7) Geschlechtsverteilung der Ikterusfälle unter Behandlung mit Psychopharmaka	34
8) Zwei katamnestische Untersuchungen	35
5 BESPRECHUNG DER BEFUNDE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	37
6 ZUSAMMENFASSUNG	44
7 LITERATUR	45

1 EINLEITUNG

Die Einführung des Chlorpromazins in die Therapie der Psychosen durch DELAY und DENIKER 1952 (15) bedeutet eine revolutionäre Umgestaltung der psychiatrischen Therapie. Nicht nur in therapeutischer Hinsicht, sondern auch in Aussehen und Atmosphäre ähneln heutzutage psychiatrische Abteilungen mehr und mehr inneren Kliniken. Der Indikationsbereich der älteren psychiatrischen Therapieformen (Elektrokrampf, Insulinkoma und neurochirurgische Eingriffe) ist weitgehend durch die Psychopharmaka eingeengt worden. Die Pharmakotherapie ist nicht nur einfacher durchzuführen, sie ist auch mit weniger Risiko verbunden und ist schließlich auch noch wirtschaftlicher.

Die Psychopharmaka werden heutzutage nicht nur, wie anfangs, in der Psychiatrie, sondern in stark zunehmendem Umfang auch in der inneren Medizin und in der Allgemeinpraxis verwandt. Eine verwirrende Vielzahl neuer Substanzen, die teilweise nur geringfügig chemisch abgewandelt sind, werden unter verschiedenen Warenzeichen geführt. Eine sinnvolle Einteilung der Psychopharmaka stößt deshalb zwangsläufig auf Schwierigkeiten. Es gibt keine allgemein akzeptierten Einteilungen der Psychopharmaka. Im Folgenden werden die Wirkgruppen in Anlehnung an die Klassifikation von COPER und SELBACH (14) wiedergegeben:

1. Neuroleptica (Phenothiazine, Thioxanthen-Verbindungen, Reserpin usw.)
2. Antidepressiva (Thymo(ana)leptica und Monoaminooxydasehemmer)
3. Tranquilizer oder Ataractica
4. Psychostimulantia (Weckamine, Coffein usw.)
5. Psychotica

Trotz der allgemein anerkannten Vorteile der Therapie mit Psychopharmaka darf nicht außer Acht gelassen werden, daß

diese Therapie unterschiedliche, zum Teil leichtere, aber auch gefährliche Begleitwirkungen hat.

Als Blutbildveränderungen werden bei über 40% der Behandelten passagere Leukopenien, Lymphocytosen und Eosinophilien beobachtet; diesen Blutbildveränderungen kommt kein eigentlicher Krankheitswert zu (9, 10, 30).

Als allergische Symptome sind häufig Hauterscheinungen (Exantheme), in Einzelfällen aber auch Quincke-Ödeme beschrieben worden. Auch mit Photosensibilisierung der Haut muß gerechnet werden (19, 30). Bei Anwendung von Chlorpromazin soll es in über der Hälfte der Fälle zu Hauterscheinungen kommen (29).

Relativ häufig sind auch Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems mit Parkinson-ähnlichen Symptomen (7, 30). Nach Ansicht mancher Autoren (25, 32, 52) besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen motorischen Störungen und dem Wirkungsmechanismus der Medikamente, nämlich die Beeinflussung des Stoffwechsels der energiereichen Phosphatverbindungen in den Stammganglien.

Nicht selten werden endokrine Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Amenorrhoe, Herabsetzung der Gonadotropinausscheidung im Harn, Störungen der Libido und Potenz u.a. beobachtet (11, 60, 63).

Als vegetative Störungssymptome treten häufig bei den normalen Dosen Trockenheit der Mund- und Rachenschleimhaut oder Hypersalivation, Müdigkeit und Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, leichte Blutdrucksenkung, eventuell auch Tachykardie, Diarrhoen oder Obstipationen, Myosis oder Mydriasis usw. auf (7, 30).

Bei größeren Dosen, bei intramuskulärer, besonders aber nach intravenöser Zufuhr können die oben genannten Symptome verstärkt auftreten, insbesondere orthostatischer Kollaps (48).

Zu den gefährlichen und mitunter lebensbedrohlichen Komplikationen einer Therapie mit Psychopharmaka gehört die Agranulocytose durch Phenothiazine (7, 30, 39) und plötzliche Todesfälle. Die Haupttodesursachen sind Aspirationsasphyxie, wenn sie mit Krämpfen einhergeht, Kammerflimmern (39) sowie Thrombosen und Embolien.

Als weitere schwerwiegende Komplikation sind auch Leberschädigungen, die sich in Form eines Ikterus zeigen können und in seltenen Fällen bis zu atrophischen oder zirrhotischen Umbauvorgängen der Leberzellen führen, beschrieben worden (41, 45, 62).

2 ZUM PROBLEM DER ARZNEIMITTEL-BEDINGTEN LEBERSCHÄDEN

Die Leberzelle - als endoplasmatisches Retikulum - verfügt über Fermente, die die meisten Arzneimittel abbauen können und sie harnfähig machen. Eine Schädigung der Leberzelle wird immer dann zu erwarten sein, wenn dieser Vorgang gestört ist und sich nicht-abbaufähige Stoffwechselprodukte in der Leber anhäufen. Symptom einer solchen Störung kann ein Ikterus sein, und in seltenen Fällen entwickelt sich eine Leberatrophie oder Zirrhose.

Man weiß schon lange, daß Leberschäden durch verschiedene Arzneimittel auftreten können. BEVAN und FAVILL (6) haben bereits 1895 von Lebernekrose nach Chloroform berichtet. Neben zahlreichen anderen Narkotika (Halothan, Penthrane u.a.) gibt es viele Medikamente, die leberschädigend wirken. Ihre Anzahl nimmt mit Einführung neuer Arzneimittel ständig zu. Eine übersichtliche Zusammenstellung lebertoxischer Medikamente wurde von DÖLLE und MARTINI (17, 18) veröffentlicht.

Auch der Einfluß der Psychopharmaka auf das Leber-Gallensystem ist untersucht worden, und es wurden immer wieder

mögliche Schädigungen der Leber durch diese Mittel beschrieben (3, 13, 40). In erster Linie ist dabei das Auftreten eines Ikterus im Zusammenhang mit der Therapie mit Psychopharmaka von Bedeutung. Die Angaben zur Häufigkeit von Ikterus durch Psychopharmaka sind unterschiedlich. AYD (3) berichtet von 0,5% Ikterus. RÜTTNER (57) gibt die Häufigkeit von Ikterus bei Phenothiazinbehandlung mit 1-5% an.

Histologische Veränderungen der Leber bei Phenothiazinbehandlung werden von verschiedenen Autoren beschrieben (41, 45, 57). POPPER und SCHAFFNER (57) sind der Ansicht, daß es sich um eine Folge des sogenannten Stauungsikterus aus nicht mechanischer Ursache handelt. Er wird auch intrahepatischer Verschlußikterus genannt, der Folge sensibilisierender oder toxischer Noxen sein kann. Hierbei findet man im histologischen Bild Eosinophilen- oder Rundzellinfiltrate, periduktuläre Granulome, Ablagerungen von Gallenfarbstoffen in den Leberzellen und Gallezyylinder. Diese Form der Leberschädigung wird besonders bei Behandlung mit Chlorpromazin beobachtet und daher auch Chlorpromazinikterus genannt (26).

Demgegenüber soll es eine seltenere hepatozelluläre Form der Leberschädigung geben, die durch Behandlung mit Psychopharmaka entstehen kann und in Nekrose der Leberzellen besteht. Hierbei soll es auch zu fibröser Umwandlung des Parenchyms kommen können. Diese Form der Leberschädigung stellt eine schwere irreversible Schädigung dar, die mit hoher Letalität belastet ist. Zur Gruppe der Psychopharmaka, die zu dieser Form der Leberschäden führt, gehören verschiedene Monoaminoxidasehemmer (7, 37, 38, 42, 53, 54).

3 BEDEUTUNG DER LEBERFUNKTIONSPROBEN BEI LEBERKRANKHEITEN

Die Leber ist das wesentliche Stoffwechselorgan des Körpers. Ihre zahlreichen Aufgaben stellen physiologische Teilfunktionen unterschiedlicher Stoffwechselarten dar. Daher gibt es keine Untersuchungsmethode der Leber, die einen Überblick über ihre sämtlichen Funktionen geben kann. Jede Stoffwechseluntersuchung gibt Auskunft über Teilfunktionen der Leber. Eine Beurteilung ihres Funktionszustandes ist daher nur möglich unter Heranziehung mehrerer 'Leberfunktionsproben'. Den vielseitigen Stoffwechsellaufgaben der Leber entspricht daher eine sehr große Zahl von 'Leberfunktionsproben' (23).

Im allgemeinen rechnet man zu den Leberfunktionsproben:

1. Bestimmung der Fermentaktivitäten im Serum (Transaminasen, Aldolase, alkalische Serumphosphate usw.)
2. Bioptische Untersuchungen
3. Gallenfarbstoffbestimmungen
4. Untersuchungen der Serum-Eiweiße (Serumlabilitätsproben, Elektrophorese u.a.)
5. Eliminationsproben bzw. Belastungsversuch mit Farbstoffen (Prontosil-, Bromsulfalein-, Zweifarbstofftest (ZFT) u.a.). Die Prüfung der Exkretionsfähigkeit der Leber mit Farbstoffen stellt Funktionsproben im engeren Sinne dar.

Die meisten unter dem Sammelbegriff 'Leberfunktionsproben' aufgeführten Untersuchungen lassen nicht nur Störungen der Leberfunktion erkennen. Die pathologischen Befunde können sowohl intra- als auch extrahepatischen Ursprungs sein. Die in der Leber ablaufenden Stoffwechselvorgänge stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit dem der Leber zugeführten Material und können daher bei vermehrtem oder vermindertem Angebot oder auch bei qualitativer Veränderung des angebotenen Materials zu Stoffwechselveränderungen führen,

ohne daß die primäre Störung in einer Erkrankung der Leber gesucht werden muß (5). Andererseits verfügt die Leber über funktionelle Ausgleichsmöglichkeiten, die besonders bei umschriebenen, sogar ausgedehnten Zerstörungen (z.B. Metastasenleber) die Funktion der Leber befriedigend aufrecht erhalten können.

Die besten Resultate über Funktion und Struktur der Leber geben - nach den heutigen Erkenntnissen - die Enzym- oder Fermentaktivitäten und die bioptischen Untersuchungen (8, 23). Es besteht nämlich ein direkter Zusammenhang zwischen Ferment Spiegel im Serum, vor allem bei den Transaminasen, und dem strukturellen Zustand der Leberparenchymzellen. Die bioptischen Untersuchungen geben darüber hinaus Einblick in den feingeweblichen Aufbau der Leber.

Die Transaminasen reagieren empfindlich und gelten als relativ leberspezifisch. Über ihre Sensibilität wird von BRÜHL (8) berichtet, daß schon bei einer Schädigung von 1 auf 15.000 Leberzellen ein Enzymanstieg nachzuweisen sei.

Während die Transaminase GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und die Dehydrogenase GLDH (Glutamat-Dehydrogenase) in nennenswerter Menge praktisch nur in der Leberzelle vorkommen, ist die GOT (Glutamat-Oxaloessigsäure-Transaminase) zusätzlich in vielen anderen Organen, vor allem in den Herzmuskelfasern, vorhanden. Ein Übertreten der Transaminasen ins Serum findet bei Zellenzerfall (z.B. Hepatitis und Herzinfarkt) statt. Eine Differentialdiagnose zwischen Herzinfarkt und Leberzellzerfall ist jedoch leicht möglich, wenn man die Aktivität der GOT und GPT im Serum gemeinsam bestimmt. Ein Herzinfarkt geht mit Erhöhung der Aktivität der GOT einher, während Leberzellzerfall Anstieg der Aktivität beider Transaminasen bewirkt, wobei die Steigerung der GPT die der GOT übertrifft (8, 23, 47).

Die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase ist gegenüber den vorher beschriebenen Enzymbestimmungen eine schon lange in der Leberdiagnostik durchgeführte unspezifische Probe.

Die alkalische Phosphatase kommt in zahlreichen Organen vor: in der Leberzelle, den Gallengängen, aber auch in der Darmmucosa, den Osteoblasten und in geringem Maße in Niere, Milz u.a. Die Ausscheidung erfolgt jedoch ausschließlich durch die Leberzelle in die Galle. Nach Ausschluß von Knochenerkrankungen wie Rachitis, Osteomalazie, Ostitis fibrosa, Ostitis deformans u.a. wird man daher die Erhöhung der Aktivität der alkalischen Serumphosphatase in erster Linie bei Erkrankungen der Leber finden. Am deutlichsten ist die Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase beim Verschlußikterus (23, 46, 55).

Die bioptische Untersuchung, insbesondere die gezielte Biopsie, bedeutet einen entscheidenden Fortschritt in der Leberdiagnostik, weil sie die genaueste Auskunft über den Zustand des Lebergewebes ermöglicht. KALK und WILDHIRT (44) haben über Vergleichuntersuchungen der Leberstruktur und der Leberfunktionsproben berichtet. Danach sollen die einzelnen Leberfunktionsproben auch bei schweren histologischen Veränderungen der Leber oft gar nicht oder nur wenig auffallend sein können. Der Anteil solcher negativer Leberfunktionsproben bei vorliegendem Leberschaden soll etwa 20-30% betragen (8, 24, 45, 65, 66).

Neben den relativ spezifischen Leberfunktionsproben werden auch heute noch die weniger spezifischen (konventionellen) Methoden zur Leberdiagnostik durchgeführt. Sie eignen sich nicht nur zur schnellen und groben Orientierung über den Funktionszustand der Leber, sondern auch zu Verlaufskontrollen bei Leberkrankheiten, da sie keinen großen technischen Aufwand beanspruchen.

Der Gallenfarbstoff - das Bilirubin - ist ein biologisch kaum wichtiger Bestandteil der Gallenflüssigkeit. Er spielt jedoch in der klinischen Beurteilung der Leberkrankheiten dank seiner starken Färbungseigenschaft eine führende Rolle.

Das Bilirubin wird in den Zellen des reticuloendothelialen Systems und in den Kupfferschen Sternzellen der Leber durch oxydativen Abbau des Hämoglobins gebildet. Seine

physiologische Ausscheidung erfolgt nach Konjugation mit Glukoronsäure in den Leberparenchymzellen über die Gallenwege in den Darm.

Störungen des Gallenfarbstoff- bzw. Bilirubinstoffwechsels können sich in verschiedener Weise äußern. Eines der wichtigsten und auffälligsten Zeichen einer solchen Störung der Bilirubinausscheidung ist der Ikterus, der durch eine Hyperbilirubinämie bedingt ist.

Obwohl dem Ikterus große Bedeutung beigemessen wird, ist seine diagnostische Aussagekraft hinsichtlich einer Leberstörung begrenzt. Bei hämolytischem Ikterus z.B. beruht der Ikterus mehr auf einem Bilirubin-Überangebot an die Leber als auf einer Erkrankung des Leberparenchyms. Außerdem entspricht der Grad des Ikterus nicht immer der Schwere des Krankheitsprozesses, und viele Leberkrankheiten laufen ohne Ikterus ab. Daher wird die Heranziehung von anderen Leberfunktionsproben oft erforderlich.

Die Dysproteinämie stellt eine Störung des Eiweißstoffwechsels dar.

Fast alle Serumproteine bis auf die Gammaglobuline mit dem RES-System als Bildungsort werden in der Leber gebildet. Eine diffuse akute Schädigung der Leber führt zuerst zur Störung der Albuminbildung. Die Gammaglobulinproduktion bleibt ungestört. Das führt zur Verschiebung der Proteinfractionen mit einer relativen Vermehrung des Gammaglobulinanteils. Eine echte Vermehrung der Gammaglobuline tritt bei vielen entzündlichen chronischen Erkrankungen auf.

Die bekanntesten Methoden zur Feststellung von Dysproteinämien sind die Serumlabilitätsproben und die Elektrophorese.

Die Serumlabilitätsproben sind nicht leberspezifisch.

Ihr Prinzip beruht auf Fällung der Serumeiweiße durch Schwermetallsalze oder organische Stoffe. Die Gammaglobuline bewirken in der Regel einen positiven Ausfall der Reaktionen, während die anderen Globuline, insbesondere

Alpha-Globuline, Hemmwirkung ausüben, so daß die Reaktionen trotz Gammaglobulinvermehrung stumm bleiben können. Diese Hemmwirkung ist besonders ausgeprägt bei der WELTMANN- und weniger bei der TAKATA-Reaktion.

Die am meisten verwendeten Serumlabilitätsproben sind:

1. TAKATA-Reaktion (Modifikation nach MANCKE u. SOMMER)
2. Koagulationsband nach WELTMANN
3. Thymoltrübungsreaktion (McLAGAN)

Die Elektrophorese ist den Serumlabilitätsproben überlegen, weil sie eine quantitative und qualitative Analyse der Eiweiße ermöglicht. Die wichtigste Veränderung in der Elektrophorese ist die Vermehrung des Gammaglobulinanteils, welche bei chronischem Leberschaden, vor allem bei Zirrhose, fast immer beobachtet wird. Dagegen soll es bei extra- und intrahepatischen Verschlüssen eher zum Anstieg der Alpha- und Beta-Globulinfraction bei gleichzeitiger Verminderung des Albumins kommen (46).

Die Untersuchung der Exkretions- bzw. Sekretionsfähigkeit der Leber für Fremdfarbstoffe ist eine aufschlußreiche Methode, um den Funktionszustand der Leberparenchymzellen zu ermitteln.

Manche Farbstoffe, z.B. Prontosil, Bromsulfalein, Bengalrot, Bilirubin u.a. werden bevorzugt bzw. ausschließlich von der Leber in die Galle ausgeschieden.

Häufig angewandt werden die Bromsulfaleinprobe und der Zweifarbstofftest (Bromsulfalein + Trypanrot). Beide Untersuchungsmethoden eignen sich besonders zur Erfassung von Funktionsstörungen nach klinisch abgeklungener ikterischer und anikterischer Hepatitis und bei Fettleber (8, 26). Der Test mit Bromsulfalein ist beim Ikterus jedoch nicht verwertbar (23, 47, 56).

Der heute gebräuchlichste Exkretionstest, der Zweifarbstofftest nach ZIMMER (67) bietet zusätzliche Vorteile. Bei dem Test wird die Plasmamenge gemessen, die ihrer-

seits die Exkretionsleistung der Leber beeinflußt. Ferner ist die Testzeit gegenüber dem Bromsulfaleintest wesentlich kürzer.

Wie bereits erwähnt, verläuft die durch Psychopharmaka verursachte Lebererkrankung sehr häufig unter dem Bilde eines intrahepatischen Verschlußikterus. Für ihre Feststellung hat sich die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase als die empfindlichste und zuverlässigste der beschriebenen Leberfunktionsproben erwiesen. Eine Erhöhung der Transaminasen tritt erst auf, wenn eine gewisse Anzahl von Leberzellen zu Grunde geht. Die Farbstoffteste fallen pathologisch aus, wenn diffuse bzw. umfangreiche Zerstörungen des Leberparenchyms vorliegen und die verbleibenden gesunden Leberzellen die Exkretionsaufgabe nicht vollständig übernehmen können. Eine nennenswerte Veränderung des Serumeiweißbildes wird vor allem bei chronischen Erkrankungen der Leber beobachtet und spielt daher für die akuten Leberschäden durch Medikamente eine geringere Rolle.

Aus dieser Ausführung ist zu ersehen, warum der Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase bei den Untersuchungen der Nebenwirkungen der Psychopharmaka besonderes Gewicht zuerkannt wird (34, 35, 45).

4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die hier durchgeführten Untersuchungen hatten zum Ziel, die Wirkungen der modernen Psychopharmaka auf die Leber genauer zu überprüfen.

In besonderem Maße interessierte die Frage, ob bei Kranken mit einer Vorschädigung der Leber signifikant häufiger mit Ikterus zu rechnen ist als bei Kranken ohne Lebervorschädigung, wenn sie mit Psychopharmaka behandelt werden. Außerdem wurde berücksichtigt, daß sich eine Leberbeteiligung einerseits in einem Ikterus manifestieren konnte, daß andererseits aber auch dann an einen Leberschaden durch Psychopharmaka zu denken war, wenn mehrere Leberfunktionsproben gleichzeitig eindeutig pathologisch ausfielen.

Eine Vorschädigung der Leber wurde bei Patienten angenommen, die

1. in der Anamnese Gelbsucht, rezidivierende Gallenkoliken, Hepatitiden, Zustand nach Cholecystektomie, Verdacht auf beginnende Leberzirrhose hatten,

und/oder
2. bei solchen, deren Leberfunktionsproben pathologisch waren vor Beginn der Therapie. Leberfunktionsproben wurden als pathologisch bewertet, wenn
 - a) ganz eindeutige Einzelbefunde,
 - b) mehrere pathologische Befunde gleichzeitig oder
 - c) pathologische Befunde bei gleichzeitiger anamnestischer Belastung und/oder gleichzeitigem pathologischem Palpationsbefund vorlagen.

Zusammensetzung des Krankengutes

Die Untersuchung umfaßte alle Kranken, die in der Zeit vom 1.1.1959 bis 31.12.1964 stationär behandelt worden sind. In diesem Zeitraum wurden in der psychiatrischen und neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin 7.880 Kranke aufgenommen.

Anhand der Krankengeschichten der Jahre 1959, 1960 und 1961 und für die Jahre 1962 bis einschließlich 1964 mit Hilfe einer Archiv-Kartei, in der sämtliche mit Psychopharmaka behandelte Kranke registriert waren, wurden insgesamt 3.195 (= 40,5%) Kranke erfaßt.

Tabelle 1

Häufigkeit der Psychopharmakotherapie in den Jahren 1959-1964 in der psychiatrischen und neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin

Jahr	Gesamt- aufnahme	mit Psychophar- maka behandelte Kranke	Relative Häufigkeit %
1959	1325	234	17,7
1960	1324	466	35,2
1961	1226	394	32,1
1962	1292	697	56,0
1963	1345	681	50,6
1964	1368	723	52,9
insg. 7.880		3.195	40,5%

Berücksichtigt man, daß in den letzten Jahren also fast die Hälfte aller aufgenommenen Kranken Psychopharmaka erhalten hat, so rechtfertigt dies in besonderem Maße die Frage nach einer möglichen Schädigung der Leber durch diese so stark verbreitete Therapie.

Der auffälligste Hinweis auf das Vorliegen einer Lebererkrankung ist der Ikterus. Um Psychopharmaka für einen Ikterus verantwortlich machen zu können, müssen zuerst andere Ursachen ausgeschlossen werden, vor allem eine Virushepatitis.

Die Morbiditätsstatistik der Virushepatitis in der Differentialdiagnose des medikamentösen Ikterus

Eine differentialdiagnostische Unterscheidung der Virushepatitis vom Arzneimittelikterus ist nicht immer möglich. Ein Auftreten von Ikterus durch Virushepatitis während der Therapie mit Psychopharmaka kann leicht mit Ikterus durch medikamentöse Leberschädigung verwechselt werden. Die mögliche Häufung von Ikterusfällen während des Untersuchungszeitraumes von 1959-1964 und die jahreszeitliche Verteilung der aufgetretenen Fälle in unserer Klinik wurden untersucht.

Im Landesgesundheitsamt von Berlin-West sind statistische Untersuchungen über die Häufigkeit von Virushepatitiden und ihre Verteilung erst seit 1962 vorhanden; hierbei sind Hepatitis epidemica und Serumhepatitis unter derselben Rubrik gemeldet und ausgewiesen (2).

Tabelle 2 ergibt eine Übersicht über die Verteilung von Ikterusfällen in den Jahren 1959-64 an der psychiatrischen und neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin und eine Übersicht über gemeldete Fälle von Virushepatitis (Landesgesundheitsamt Berlin-West)

Tabelle 2

Jahr	Ikterusfälle der Klinik	gemeldete Fälle infektiöser Hepatitis (Landesgesundheitsamt Berlin-West)
1959	3	keine Meldepflicht
1960	12	" "
1961	8	" "
1962	3	882
1963	16	226
1964	17	149

Ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit gemeldeter Virushepatitisfälle und der Verteilung von Ikterusfällen an dieser Klinik zwischen den Jahren 1959 und 1964 ist aus Tabelle 2 nicht zu entnehmen. Man kann lediglich auf die große Diskrepanz zwischen der Zahl der gemeldeten Fälle von Virushepatitis und den besonders wenigen Fällen von Ikterus an dieser Klinik im Jahre 1962 hinweisen.

Ebenso ergibt ein Überblick über die jahreszeitliche Verteilung bei allen Ikteruskranken zwischen 1959 und 1964 an der Klinik keine eindeutigen Häufungen der Ikterusfälle - z.B. im Frühjahr und Herbst -, die hinweisend auf das Vorliegen von Virushepatitiden sein könnten:

Tabelle 3

1959	1960	1961	1962	1963	1964	
	1	1		1	2	Januar
	1	1		2	2	Februar
	1	2		3	2	März
	1			1	1	April
	1	1				Mai
1			1	2	3	Juni
	2			1	1	Juli
1		1		1	1	August
			1	1	2	September
1	2			1	1	Oktober
	1	1	1	1	2	November
	2	1		2		Dezember

Man kann also einen Zusammenhang zwischen pathologischen Leberbefunden, die während der Therapie mit Psychopharmaka beobachtet wurden, und der Behandlung annehmen.

Es war weiterhin zu prüfen, in welchem Maße die schädigende Wirkung der Psychopharmaka von dem Gesundheitszustand der Leber vor der Therapie abhängig ist.

Häufigkeit von Ikterus bei Kranken ohne und bei Kranken mit Lebertorschädigung

Zur Frage der Häufigkeit einer Leberbeteiligung bei Kranken durch Therapie mit Psychopharmaka waren folgende Befunde zu erheben:

Von den insgesamt 3.195 mit Psychopharmaka behandelten Kranken hatten

1. 3.096 Kranke (= 96,9%)

- a) eine in Bezug auf Leberschädigung leere Anamnese,
- b) keine pathologischen Leberbefunde vor der Therapie und
- c) im Verlauf der Therapie auch keine pathologischen Leberfunktionsproben.

2. 99 Kranke (= 3,1%) entweder

- a) eine anamnestische Vorbelastung der Leber oder
- b) pathologische Leberfunktionsproben vor der Therapie oder pathologische Leberbefunde im Verlauf der Therapie oder mehrere dieser drei Kriterien gemeinsam.

Diese 99 Kranken konnten in 2 Gruppen unterteilt werden:

Gruppe A (Tabelle 4) 49 Kranke, bei denen eine Lebertorschädigung bestanden hat; bei 13 dieser Kranken trat ein Ikterus auf.

Gruppe B (Tabelle 5) 50 Kranke ohne bekannte Vorschädigung der Leber oben definierter Art; bei diesen Kranken trat in 9 Fällen ein Ikterus auf.

Tabelle 4 (Gruppe A)

Lfd. Kranken- Nr.	Kranken- blatt.Nr.	anamn. Belast.	alkal. Phosph.		Takata		Serum- elektr.		ZFT		Ikterus	
			a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1	107/63	Ø	+	+	Ø	(+)	+	+				
2	382/61	+	+	++	(+)	(+)	Ø	Ø				
3	1064/59	Ø	+	+			(+)	Ø				
4	376/62	Ø	+		+		+					
5	977/59	+	+	Ø			Ø	Ø				
6	213/59	+	(+)	Ø	Ø		Ø	Ø				
7	1310/59	Ø	++				Ø					
8	430/61	Ø	++		Ø		(+)					
9	1270/63	Ø	++	(+)	(+)	(+)	Ø					
10	43/63	Ø	++	(+)	Ø	Ø	+	Ø				
11	611/60	Ø	+	(+)			Ø	(+)				
12	1143/60	Ø	+	+	Ø	Ø	+	+				
13	574/62	+	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø				
14	506/60	+	+	(+)			+	(+)				
15	279/60	++	++	+	++	+	+	+				
16	534/59	+	++	+			+	+				
17	811/61	Ø	+	Ø	Ø	Ø	+	Ø				
18	1303/63	Ø	+	+	(+)	+	+	Ø		+		
19	546/61	Ø	Ø	++	(+)	(+)	+	Ø				
20	1308/60	Ø	++	Ø	(+)	(+)	+	+				
21	335/61	Ø	+	Ø	Ø	Ø	(+)					
22	49/62	Ø	+	Ø	(+)	(+)	+	Ø				
23	582/60	Ø	(+)				+					
24	834/62	+	(+)	+	(+)	+	(+)	(+)	+			
25	563/62	Ø	Ø	Ø	+	+	+	+	+			
26	879/64	Ø	Ø	Ø	+	+	+	(+)	+	+		
27	621/62	+							+			
28	180/62	Ø	++		Ø		(+)					
29	1005/64	Ø	++		Ø		Ø					
30	675/63	+	++	++	Ø	Ø	Ø	Ø				
31	724/63	++	+	++	Ø	Ø	+	+				
32	328/63	Ø	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø				
33	1007/61	+	Ø	+	Ø	Ø	(+)	(+)				
34	196/62	+	Ø	+	(+)	(+)	+	+				
35	1124/59	Ø	+		Ø		Ø					
36	67/63	Ø	++	++	Ø	Ø	Ø	Ø				
37	712/63	++			Ø	Ø		(+)				
38	1122/59	+	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø				+
39	1245/58-9	+	+	Ø	(+)	(+)	Ø	Ø				+
40	192/62	++	Ø	+	Ø	Ø	(+)	(+)				+
41	24/61	+	(+)	+	+	+	+	+				+
42	1029/61	Ø	+	Ø	+	+	(+)					+
43	896/62	+	+	(+)	(+)	(+)	+	+				+
44	1286/60	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				+
45	1265/60	+	Ø	Ø	+	Ø		Ø				+
46	591/64	++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)				+
47	907/60	+	Ø	+	+	+	Ø	Ø				+
48	333/58-9	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø				+
49	739/60	+	+	+			(+)					+

a = vor der Behandlung b = nach der Behandlung

Häufigkeit von Ikterusfällen (= 13 Fälle) während der Therapie mit Psychopharmaka bei 49 Kranken mit einer Lebertorschädigung - wie sie sich durch Anamnese und/oder pathologische Funktionsproben vor der Therapie ergab - und die Veränderungen dieser Befunde unter der Therapie

Tabelle 5 (Gruppe B)

Lfd. Kranken- Nr.	anamn. blatt-Nr.	Belast.	alkal. Phosph.		Takata		Serum- elektr.		ZFT		Ikterus	
			a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1	1301/58-9	Ø	Ø									
2	1272/58-9	Ø	Ø	+								
3	215/64	Ø	Ø	++				Ø				
4	506/59	Ø	Ø	+				Ø				
5	8/59	Ø	Ø	+	Ø			Ø				
6	145/59	Ø	Ø	+				Ø				
7	1009/59	Ø	Ø	+			Ø	Ø				
8	833/59	Ø	Ø	+				Ø				
9	744/59	Ø	Ø	++				+				
10	735/59	Ø	Ø	+	Ø			Ø				
11	670/59	Ø	Ø	+			Ø	Ø				
12	363/59	Ø		+	Ø	Ø		Ø				
13	379/64	Ø	Ø	+	Ø	Ø		Ø				
14	1237/59	Ø	Ø					(+)				
15	643/59	Ø	Ø	+	Ø	Ø		Ø				
16	451/59	Ø	Ø	(+)		Ø		(+)				
17	1285/63	Ø		+		Ø	Ø	Ø				
18	1319/63	Ø	Ø	+	Ø	Ø		Ø				
19	854/59	Ø	Ø	+	Ø	Ø						
20	1151/59	Ø	Ø	+		Ø		Ø				
21	1089/59	Ø	Ø	+	Ø	Ø						
22	897/62	Ø	Ø	+		Ø		Ø				
23	1050/61	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	Ø				
24	688/61	Ø	Ø	+		Ø	Ø	+				
25	510/61	Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø	+				
26	850/61	Ø	Ø	+								
27	1110/60	Ø	Ø	+	Ø	Ø						
28	1120/60	Ø	Ø	+	Ø	Ø						
29	1273/60	Ø	Ø	+		Ø		Ø				
30	1074/60	Ø	Ø	+	Ø	Ø						
31	415/60	Ø	Ø	+				(+)				
32	564/61	Ø	Ø	+	Ø	Ø		Ø				
33	210/60	Ø	Ø	+			Ø	Ø				
34	410/61	Ø	Ø					(+)				
35	461/63	Ø									+	
36	693/64	Ø	Ø								+	
37	1158/61	Ø			Ø	Ø					+	
38	239/62	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø			+	
39	328/62	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Ø			+	
40	1296/64	Ø		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			+	
41	1062/60	Ø	Ø	+		Ø						
42	1041/60	Ø	Ø	++	Ø	Ø	Ø	Ø				+
43	337/61	Ø	Ø	+	Ø	Ø		Ø				+
44	1037/64	Ø	Ø	+		Ø	Ø	(+)				+
45	134/63	Ø	Ø	++		+		(+)				+
46	688/62	Ø	Ø	+	Ø	(+)		(+)				+
47	1213/60	Ø	Ø	++	Ø	+	Ø	+				+
48	324/61	Ø	Ø	++		Ø		Ø				+
49	904/60	Ø	Ø	+		(+)		(+)				+
50	257/59	Ø	Ø	Ø	Ø	(+)						+

a = vor der Behandlung b = nach der Behandlung

Häufigkeit von Ikterusfällen (= 9 Fälle) während der Therapie mit Psychopharmaka bei 50 Kranken ohne Leberschädigung, bei denen die Leberfunktionsproben jedoch während der Behandlung pathologisch ausfielen.

Erklärung der Zeichen zu Tabellen 4 und 5

freigelassenes Feld = kein Befund erhoben

∅ = kein pathologischer Befund
erhoben

Alkalische Phosphatase

(+)	= zweifelhaft	(12-13 KAE)
+	= pathologisch	(14-19 KAE)
++	= stark pathologisch	(> 20 KAE)

Takata

(+)	= zweifelhaft	(2,6 - 4,0 TE)
+	= pathologisch	(4,1 - 10 TE)
++	= stark pathologisch	(> 10 TE)

Serumelektrophorese

(+)	= zweifelhaft
+	= pathologisch
++	= stark pathologisch

Zweifarbstofftest

+	= pathologisch
---	----------------

Bei der Auswertung der Tabellen 4 und 5 und einem Vergleich ihrer Befunde ergibt sich

- a) Tabelle 4: Von allen 3.195 Kranken, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, trat bei 13 (= 0,41%) solcher Kranken ein Ikterus auf, deren Leber nach den vorgeschriebenen Kriterien als geschädigt anzusehen war.
- b) Tabelle 5: Von allen 3.195 Kranken, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, trat bei 9 (= 0,28%) solcher Kranken ein Ikterus auf, deren Leber nicht vorgeschädigt war.

Ein Vergleich der relativen Häufigkeiten aus Tabelle 4 (= 0,41%) und Tabelle 5 (= 0,28%) ergibt eine nur geringe Differenz (0,13%). Daraus könnte abgeleitet werden, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Ikterus während einer Behandlung mit Psychopharmaka bei Kranken mit und ohne Leber-
vorschädigung nicht festzustellen sei.

Läßt man jedoch in eine statistische Überprüfung das Kriterium mit eingehen, daß von allen 3.195 behandelten Kranken nur 49 Kranke eine Leber-
vorschädigung aufwiesen und von diesen 49 Kranken 13 während der Therapie mit Psychopharmaka Ikterus bekamen, kommt man zu anderen Resultaten.

Statistische Überprüfung des Zusammenhanges zwischen
Lebervorschädigung und Auftreten eines Ikterus bei
Therapie mit Psychopharmaka

Zur Frage, ob ein überzufällig häufiger, statistisch zu sichernder Zusammenhang zwischen Lebervorschädigung und Auftreten eines Ikterus bei mit Psychopharmaka behandelten Kranken zu finden ist, wurde den 49 Kranken mit Lebervorschädigung aus dem untersuchten Krankengut eine systematische Stichprobe (27) von 49 Kranken ohne Lebervorschädigung, die aber ebenfalls mit Psychopharmaka behandelt worden waren, gegenübergestellt. Hierbei wurden 49 von 7.880 (s.Tab. 1) Krankenblätter von Patienten ohne Lebervorschädigung, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, aus den Jahren 1959-64 entnommen. Sie verteilen sich auf die Jahre wie folgt:

Tabelle 6

<u>Jahr</u>	<u>Zahl der Krankenblätter</u>
1959	4
1960	7
1961	6
1962	12
1963	10
<u>1964</u>	<u>10</u>
<u>insgesamt</u>	<u>49</u>

Hiermit wurde eine proportionale Verteilung der Stichprobe auf den gesamten Untersuchungszeitraum gewährleistet.

Jedes q-te Krankenblatt der Gesamtaufnahme des betreffenden Jahres wurde herausgenommen, wobei q der Quotient ist, den man bei der Division der Gesamtaufnahmezahl

durch die Stichprobengröße erhält.

Bei Fehlen des gewünschten Krankenblattes bzw. bei Vorliegen einer Leberschädigung wurde das numerisch nächsthöhere Krankenblatt stattdessen genommen.

Die Zufallsvariablen - Geschlecht und Alter - wurden durch Paarbildung ausgeschaltet. Die genannte Fragestellung wurde mit dem χ^2 -Test anhand einer Vierfeldertafel überprüft:

Tabelle 7

	<u>Ikterus</u>	<u>kein Ikterus</u>	<u>Summe</u>
<u>Lebervorschädigung</u>	a = 13	b = 36	49
<u>keine Lebervorschädigung</u>	c = 0	d = 49	49
<u>Summe</u>	13	85	N= 98

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \cdot N}{(a + b)(a + c)(c + d)(b + d)}$$

Wenn in der Versuchsreihe kleine Zahlen sind (z.B. kleiner als 10), gibt die folgende Formel genaueren Wert von χ^2 (28):

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc - \frac{N}{2})^2 \cdot N}{(a + b)(a + c)(c + d)(b + d)}$$

Danach ergibt Tabelle 6:

$$\chi^2 = \frac{[(13 \cdot 49) - (36 \cdot 0) - 49]^2 \cdot 98}{49 \cdot 49 \cdot 13 \cdot 85}$$

$$\chi^2 = 10,4$$

df = 1
df = "degree of freedom"
(Freiheitsgrad)

α = 5% Niveau
(d.h. Irrtumswahrscheinlichkeit v.5%)

Es ergibt sich, daß bei lebertorgeschädigten Kranken, die eine Behandlung mit Psychopharmaka erhalten, signifikant häufiger ein Ikterus auftritt als bei Kranken, die mit Psychopharmaka behandelt werden, aber keine Vorschädigung der Leber haben.

Bei der Frage, ob Ikterus während einer Psychopharmakotherapie bei dem untersuchten Krankengut tatsächlich mit der Behandlung in einem ursächlichen Zusammenhang steht, muß außerdem noch folgendes Problem untersucht werden:

Aus Tabelle 7 hatte sich ergeben, daß bei lebertorgeschädigten Kranken, die eine Behandlung mit Psychopharmaka erhalten hatten, signifikant häufiger mit einem Ikterus zu rechnen ist als bei mit Psychopharmaka behandelten Kranken, die keine Vorschädigung ihrer Leber aufwiesen.

Daraus erhebt sich die Frage, ob nicht die Lebertorgeschädigung an sich ausschlaggebend für die Signifikanz an Ikterusfällen lebertorgeschädigter Kranker während der Therapie mit Psychopharmaka war und dieser selbst dabei keine wesentliche Bedeutung zuzuerkennen sei. Es war also zu prüfen, ob von allen lebertorgeschädigten Kranken der Klinik in dem genannten Zeitraum signifikant häufiger solche Kranke einen Ikterus bekamen, die eine Behandlung mit Psychopharmaka erhielten, gegenüber Kranken, deren Leber ebenfalls vorgeschädigt war, die jedoch nicht mit Psychopharmaka behandelt worden waren.

Anhand einer systematischen Stichprobe von 49 Kranken mit Lebertorgeschädigung, aber ohne Behandlung mit Psychopharmaka wurde diese Frage mit dem χ^2 -Test in Anlehnung an eine Vierfeldertafel überprüft. Es wurden aus jedem Jahrgang - 1959-1964 - 50 Krankenblätter, d.h.

durchschnittlich jedes 20. Krankenblatt herausgenommen. Aus fünf der sechs Krankenblattsammlungen wurden je 8 und aus der 6. Gruppe 9 Krankenblätter (= 49) herausgesucht, die Lebertorschädigung, aber keine Therapie mit Psychopharmaka aufwiesen. Zusätzliche Krankenblätter wurden herangezogen bei nicht ausreichender Anzahl von gewünschten Fällen. Aus den 49 Krankenblättern wurden klinisch manifestierte Ikterusfälle herausgezogen. Die Zufallsvariablen - Geschlecht und Alter - wurden durch Paarbildung ausgeschaltet (s. Tabelle 8).

Tabelle 8

	Ikterus	kein Ikterus	Summe
Therapie mit Psychopharm.	13	36	49
ohne Therapie mit Psychopharm	3	46	49
Summe	16	82	98

$$\chi^2 = 7,5$$

df = 1

α = 5% Niveau

Das Ergebnis der statistischen Überprüfung ist so zu interpretieren, daß bei mit Psychopharmaka behandelten Kranken mit Lebertorschädigung signifikant häufiger ein Ikterus auftritt als bei Lebertorschädigten, die nicht mit Psychopharmaka behandelt wurden.

Häufigkeit und Bedeutung einer pathologischen alkalischen Phosphatase bei Kranken mit Ikterus während Psychopharmako-Therapie

Bei einem Vergleich der Tabellen 4 und 5 fällt auf, daß bei 12 der 13 Ikterusfälle der Gruppe A (Tab.4) (bei einem Kranken wurde die alkalische Phosphatasebestimmung nicht durchgeführt) die alkalische Phosphatase in nur 6 Fällen (= 50%) pathologisch war, während sie bei den 9 Ikterusfällen der Gruppe B (Tab.5) in 8 Fällen (= 88%) pathologisch ausfiel.

Nach übereinstimmender Ansicht zahlreicher Autoren (16, 26, 33, 58) soll die pathologische alkalische Phosphatase insbesondere bei Ikterus durch intrahepatische Cholestase entstehen. Danach kann man annehmen, daß es sich bei den 9 Kranken mit Ikterus in Gruppe B (s. Tab.5) um einen intrahepatischen Verschlußikterus handeln könnte, wenn die pathologisch erhöhte Aktivität der alkalischen Serumphosphatase bei 8 Kranken (= 88%) dieser Gruppe statistisch signifikant ist.

Demgegenüber wäre bei den Kranken mit Ikterus bei Leberbervorschädigung (Tab.4), bei denen die alkalische Phosphatase relativ weniger häufig pathologisch ausfiel, mehr an die Form eines hepatozellulären Ikterus zu denken.

Überprüft man diese Häufigkeiten allerdings statistisch, so läßt sich die aufgestellte Hypothese auf diese Weise nicht bestätigen (s.Tab.9).

Tabelle 9

Statistische Überprüfung der Häufigkeit des Auftretens von pathologischer alkalischer Phosphatase während einer Therapie mit Psychopharmaka bei Kranken mit Ikterus, die keine Lebertorschädigung hatte (= 88%) gegenüber Kranken mit Ikterus und gleichzeitiger Lebertorschädigung (= 50%)

FISHER-YATES-Test (22) in Anlehnung an eine Vierfelder-tafel

$$\frac{\begin{pmatrix} a + c \\ a \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b + d \\ b \end{pmatrix}}{\begin{pmatrix} N \\ a + b \end{pmatrix}}$$

$$P = p_1 + p_2 + p_3 + \dots + \dots$$

	Lebertorschäd.	ohne Lebertorschäd.	Summe
pathol. alkal.Phos- phatase	6 a	b 1	7
keine path.alkal. Phosph.	6 c	d 8	14
Summe	12	9	21 = N

$$p_1 = 0,07$$

	Lebertorschäd.	ohne Lebertorschäd.	Summe
pathol. alkal.Phos- phatase	7 a	b 0	7
keine path.alkal. Phosph.	5 c	d 9	14
Summe	12	9	21 = N

$$p_2 = 0,007$$

$$P = p_1 + p_2 = 0,07 + 0,007 = 0,077$$

Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ ist dieser Wert nicht als signifikant anzusehen.

Die Häufigkeitsdifferenz der pathologischen alkalischen Phosphatase bei Kranken mit Ikterus während der Therapie mit Psychopharmaka in Bezug auf Lebertorgeschädigte und nicht Lebertorgeschädigte ist nicht als statistisch signifikant anzusehen.

Eine pathologisch erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase gibt keinen Hinweis auf die Genese des Ikterus.

Über den Ikterus als Ausdruck einer Leberschädigung während einer Therapie mit Psychopharmaka läßt sich zusammenfassend also sagen:

Von 3.195 mit Psychopharmaka behandelten Kranken bekamen 22 (0,7%) einen Ikterus.

Ikterus tritt signifikant häufiger auf bei lebertorgeschädigten Kranken als bei Kranken ohne Lebertorgeschädigung, die eine Psychopharmako-Therapie erhielten.

Der Unterschied in der Anzahl von pathologischen alkalischen Serumphosphatasen bei Kranken mit und Kranken ohne Lebertorgeschädigung, der während der Therapie mit Psychopharmaka beobachtet wurde, gibt keinen Aufschluß über die Genese des Ikterus (Tab.9).

Der Ikterus ist ein klinisches Zeichen einer Leberschädigung. Es gibt jedoch öfter Schädigungen der Leber, die nicht mit Ikterus einhergehen. Daher wurde versucht festzustellen, ob noch andere Leberschäden, verursacht durch die Therapie mit Psychopharmaka, zu ermitteln waren, wie sie sich anhand der durchgeführten Leberfunktionsproben zeigten:

Vergleicht man die pathologischen Leberfunktionsproben von Kranken während der Behandlung mit Psychopharmaka, die eine Lebertorschädigung haben (Tab.4), mit solchen Kranken ohne Lebertorschädigung, aber ebenfalls unter Psychopharmako-Therapie (Tab.5), in einem Überblick, so ergibt sich:

Die während der Therapie mit Psychopharmaka aufgetretenen pathologischen Leberfunktionsproben bei zuvor Lebergesunden (Tab.5) beziehen sich im wesentlichen auf eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase, während ein pathologischer Ausfall der übrigen Proben - soweit sie durchgeführt wurden - nur in ganz seltenen Fällen zu finden war.

Ein anderes Bild bietet sich jedoch bei lebertorgeschädigten Kranken der Tabelle 4 vor und während der Behandlung mit Psychopharmaka. Hier findet sich wesentlich häufiger auch ein pathologischer Ausfall bei der Takata und Serumelektrophorese.

Wegen der häufig fehlenden Befunde und Kontrolluntersuchungen der lebertorgeschädigten Kranken ist eine statistische Auswertung der relativen Häufigkeit nicht möglich. Doch läßt sich bei einem Vergleich beider Gruppen der Tabellen 4 und 5 mit Sicherheit sagen, daß die pathologischen Leberfunktionsproben während der Psychopharmako-Therapie zuvor Lebergesunder - die vorwiegend in einer pathologischen alkalischen Phosphatase bestehen - nicht Ausdruck einer Leberschädigung sind. Nach allgemein gültiger Ansicht ist von einem Leberschaden erst dann zu sprechen, wenn mehrere Leberfunktionsproben gleichzeitig positiv ausfallen. Man kann eine isoliert vorliegende pathologische alkalische Phosphatase bei Kranken ohne bekannte Lebertorschädigung als Ausdruck einer Funktionsänderung der Aktivität der alkalischen Phosphatase in der Leber während der Psychopharmako-Therapie ansehen.

HIPPIUS, KANIG und SELBACH (35) heben hervor, daß die Erhöhung der alkalischen Phosphatase - besonders während der ersten Wochen der Phenothiazinkur - zunächst nichts mit den Anzeichen eines beginnenden intrahepatischen Stauungsikterus zu tun haben muß, andererseits aber besonders während der 2.-4. Woche der neuroleptischen Therapie eine Phase durchlaufen wird, die zum Auftreten von allergischen Erscheinungen disponiert. Ob die vorübergehenden Ferment-Aktivitätssteigerungen ohne Ikterus vielleicht doch auf eine subklinisch bleibende Cholestase zurückzuführen sind, könne nur durch systematische bioptische Untersuchungen geklärt werden.

Nach dem heutigen Stand der Kenntnisse wird man daher sagen dürfen, daß bei Kranken ohne Lebervorschädigung, die während einer neuroleptischen Therapie eine pathologische alkalische Phosphatase aufweisen, aber keine Gelbsucht bekommen, ein Leberschaden nicht wahrscheinlich ist.

Einfluß der Psychopharmaka auf die vorgeschädigte Leber bei Kranken ohne Ikterus, beurteilt anhand der Leberfunktionsproben.

Fragt man, welchen pathologischen Einfluß die Psychopharmaka auf die Leber vorgeschädigter Kranker haben - wenn er sich nicht in Form eines Ikterus äußert - und anhand der durchgeführten Leberfunktionsproben beurteilt wird, so ergibt sich:

Von 36 lebertvorgeschädigten Kranken, die während der Behandlung mit Psychopharmaka keinen Ikterus bekamen (s.Tab.4), wurden die Befunde von 8 Kranken nicht kontrolliert; von den verbleibenden 28 Kranken fanden sich bei 6 Kranken keine Veränderungen der Funktionsproben

während der Therapie (Lfd.Nr. 12, 13, 25, 30, 32, 36).

Bei weiteren 6 Kranken waren die Veränderungen der Befunde so wenig deutlich, daß sie als im Bereich physiologischer oder technischer Schwankungen liegend anzusehen sind (Lfd.Nr. 1, 3, 6, 11, 18, 26).

Von den verbleibenden 16 Kranken hatten sich bei 10 Kranken während der Therapie die Befunde gebessert (Lfd.Nr. 5, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22).

Bei 6 Kranken hatten sich die Befunde verschlechtert (Lfd.Nr. 2, 19, 24, 31, 33, 34).

Die Verbesserungen und Verschlechterungen der Befunde bezogen sich jedoch im wesentlichen auf den Ausfall der alkalischen Phosphatase.

Man kann also auf die Frage nach dem Einfluß der Behandlung mit Psychopharmaka auf die Leber bereits vorgeschädigter Kranker, die unter der Therapie keinen Ikterus bekamen, sagen:

Beurteilt am Ausfall der Leberfunktionsproben vor und während der Behandlung mit Psychopharmaka, tritt bei der Mehrzahl dieser Kranken eine wesentliche Änderung der Befunde nicht ein. Die in einem größeren Teil eingetretene Besserung der Proben, die sich meist in einer Besserung der alkalischen Phosphatase äußerte, und die zu einem kleineren Teil eingetretene Verschlechterung der Proben ist auch bei diesen Kranken als eine Aktivitätsänderung der alkalischen Phosphatase bei Therapie mit Psychopharmaka anzusehen und wahrscheinlich in Bezug auf eine Lebergewebsveränderung ohne Bedeutung (60).

Eine Verschlechterung vorher bestehender Leberschäden läßt sich anhand der Aktivitätsänderung der alkalischen Serumphosphatase während der Behandlung mit Psychopharmaka nicht beweisen.

Ungeklärt ist auch die Frage, ob Frauen tatsächlich häufiger als Männer während der Therapie mit Psychopharmaka Ikterus bekommen, wie von einigen Autoren (4, 13, 30) beobachtet wurde. Dieser Frage wurde statistisch nachgegangen.

Geschlechtsverteilung der Ikterusfälle
unter Therapie mit Psychopharmaka

Von den 3.195 mit Psychopharmaka behandelten Kranken wurden in dem genannten Untersuchungszeitraum 1.087 Männer und 2.108 Frauen behandelt. Die Verteilung der Ikterusfälle auf Männer und Frauen war dabei folgende:

Von 1.087 Männern bekamen 5 (= 0,46%) Ikterus.
Von 2.108 Frauen bekamen 17 (= 0,8%) Ikterus.

Überprüft man diese Häufigkeiten statistisch mit dem χ^2 -Test in Anlehnung an eine Vierfeldertafel, so ergibt sich:

Tabelle 10

	Ikterus	kein Ikt.	Summe
männlich (σ^v)	5	1082	1087
weiblich (σ^v)	17	2091	2108
Summe	22	3173	3195

Für χ^2 ergibt sich ein Wert von 1,258. Dieser Wert ist auf dem 5%-Niveau als statistisch nicht signifikant anzusehen.

Die statistische Überprüfung ergibt also, daß bei dem untersuchten Krankengut das häufigere Auftreten von

Ikterus bei Frauen während der Behandlung mit Psychopharmaka noch im Zufallsbereich liegt. Dieses Ergebnis stimmt überein mit der Beobachtung von MUSHIN und Mitarb. (51).

Katamnestische Untersuchungen

Es wäre interessant gewesen festzustellen, wie häufig und welche Art Dauerschäden der Leber bei Kranken, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, entstehen.

Systematische katamnestische Untersuchungen, die statistische Schlüsse erlaubt hätten, konnten nicht durchgeführt werden, da es aus äußeren Gründen nicht gelang, ein größeres Krankenmaterial dafür zu gewinnen. Als Beispiel sollen zwei besonders eindrucksvolle Verläufe, die über einen längeren Zeitraum beobachtet werden konnten, beschrieben werden:

1. 279/60 ♀, eine 1883 geborene Kranke, bei der bereits 1950 im Alter von 67 Jahren eine vergrößerte, derbe Leber mit pathologischen Serumlabilitätsproben, Mancke-Sommer 40%, sowie Vermehrung der Gamma-Globuline bei der Elektrophorese festgestellt wurden und der Verdacht auf eine beginnende Leberzirrhose bestand. Sie erhielt seit 1958 Phenothiazine (Perazin (Taxilan) und Imipramin (Tofranil)). Diese Therapie wurde in wechselnder Höhe über viele Monate verabreicht. Auch unter der Therapie kam es bis zum Ende des Jahres 1960 nicht zu irgend einer wesentlichen Änderung der Leberfunktionsproben und des gesamten Leberbefundes. Ein Ikterus trat nicht auf; die alkalische Phosphatase und die Takata-Reaktion zeigten unter der Therapie rückläufige Tendenzen (s. Tab.4, 279/60).

2. 1245/58 ♀, 1907 geborene Kranke, die seit 1952 wegen Leber- und Gallenbeschwerden behandelt wurde. Vor der Phenothiazinbehandlung lag eine pathologische alkalische Phosphatase vor, die Takata-Reaktion war verdächtig (Tab.4, 1245/58). Seit 1959 erhielt die Kranke Perazin (Taxilan) und Imipramin (Tofranil) in wechselnden Dosen und mit Unterbrechung bis 1967. Während der ersten Behandlung 1959 trat ein Ikterus auf mit Bilirubinwerten von 5,12mg% und darüber. Während des Ikterus änderten sich die übrigen Leberfunktionsproben nicht wesentlich, im Gegenteil wurde die pathologische alkalische Phosphatase während des Ikterus unauffällig. Nach Abklingen des Ikterus und erneuter Phenothiazinbehandlung in Intervallen von 1959 bis 1967 haben sich die Leberfunktionsproben nicht mehr wesentlich geändert, und sonstige Veränderungen der Leber sind bis heute nicht vorhanden.

5 BESPRECHUNG DER BEFUNDE
 UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Daß die modernen Psychopharmaka Leberschäden verursachen können, ist unbestritten. Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit des Ikterus bei Behandlung mit Psychopharmaka sind sehr unterschiedlich. Einige dieser Angaben sind in Tabelle 11 aufgeführt

Tabelle 11

Autoren	Zahl der behandelten Kranken	Ikterus
DOUGHTY (20)	7599	75 = 1%
COHEN (12)	800	5 = 0,6%
WAITZKIN (62)	68	2 = 2,9%
AZIMA (4)	100	5 = 5,0%

Bei unserem Krankengut von 3.195 Kranken, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, trat bei 22 Patienten (= 0,7%) ein Ikterus auf.

Bei einem Vergleich der Häufigkeitsbefunde von Ikterus bei Phenothiazinbehandlung anderer Autoren mit den eigenen Untersuchungen ergibt sich, daß die größten Differenzen der relativen Häufigkeit zu solchen Untersuchungen bestehen, bei denen die Anzahl der untersuchten Kranken am niedrigsten lag (100 bzw. 60 Kranke). Sicher ist, daß der Zufallsbereich bei den kleinen Untersuchungsgruppen wesentlich größer ist als bei einem großen Untersuchungsmaterial; daher ist es berechtigt, den relativen Häufigkeiten aus großen Untersuchungsgruppen (7599 Kranke, 800 Kranke und den eigenen Untersuchungen von 3195 Kranken) von dieser Sicht aus mehr Gewicht zuzuerkennen. Man wird

Man wird also sagen dürfen, daß bei Phenothiazinbehandlung die zu erwartende Häufigkeit eines Ikterus um 1% beträgt und - nach den eigenen Untersuchungen - noch darunter liegt (0,7%).

Bei dieser Feststellung erhebt sich nun allerdings die Frage, ob es berechtigt ist, den zeitlichen Zusammenhang des Auftretens eines Ikterus während der Therapie auch einem ursächlichen Zusammenhang gleichzusetzen, ob also der Ikterus wirklich Folge der Phenothiazinbehandlung darstellt und nicht durch andere Ursachen, die im gleichen Zeitraum entstanden, hervorgerufen wurde. Hierbei ist in erster Linie an die Virushepatitis zu denken.

Pathologisch-histologisch sind zwar in der Mehrzahl der Fälle die Leberveränderungen beider Ikterusformen unterscheidbar (55), doch standen bioptische Untersuchungsbefunde hier nicht zur Verfügung. Außerdem besteht auch bei der akuten Virushepatitis in etwa 5% der Fälle eine intrahepatische Cholestase (12, 49), die von KALK (43) als "Hepatitis mit cholestatischem Einschlag" beschrieben wurde.

Sichere Unterscheidungen mit den durchgeführten Leberfunktionsproben waren ebenfalls nicht möglich. Bestimmungen der Transaminasen, die möglicherweise eine Differenzierung gestattet hätten - die Transaminasen sind bei Leberzellschäden wie z.B. durch Virushepatitis im Gegensatz zur intrahepatischen Cholestase bei Phenothiazinbehandlung deutlich erhöht -, wurden in der Klinik erst seit 1962/63 und dann nur in Einzelfällen durchgeführt. Daher konnten auch sie zur Beurteilung der Genese des Ikterus bei den untersuchten Kranken nicht herangezogen werden.

Aus dem Verlauf beider Ikterusformen sind eindeutige differentialdiagnostische Unterschiede ebenfalls nicht sicher abzuleiten.

Übrig blieb lediglich die Überprüfung der Epidemiologie der Virushepatitis in Berlin während des Untersuchungszeitraumes von 1959 bis 1964. Im Landesgesundheitsamt Berlin sind Statistiken über die Erkrankungen an Virushepatitis erst seit 1962, nachdem die Hepatitis infectiosa meldepflichtig geworden war, vorhanden (1). Die Zahlen sind unvollständig, da trotz Meldepflicht erfahrungsgemäß nur ein Teil der Erkrankungsfälle gemeldet wird (2). Diese Tatsache und die bereits dargestellten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zwischen Ikterus durch Virushepatitis und medikamentös bedingtem Ikterus machen die statistischen Angaben unzuverlässig. Somit läßt die Morbiditätsstatistik der Virushepatitis keine Schlußfolgerung in Bezug auf die Ursache eines Ikterus zu.

Aus der Statistik der Tabelle 8 geht hervor, daß bei mit Psychopharmaka behandelten Kranken mit Lebervorschädigung Ikterus signifikant häufiger auftritt als bei Kranken mit Lebervorschädigung, aber ohne Therapie mit Psychopharmaka.

Von den hier durchgeführten Leberfunktionsproben interessierte in besonderem Maße das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase, weil sie bekanntlich beim intrahepatischen Verschlußikterus stark erhöht ist. Daher erschien es uns gerechtfertigt, das Verhalten der alkalischen Phosphatase bei Psychopharmako-Therapie besonders zu verfolgen (Tab.4 und 5).

Bei 21 Kranken mit Ikterus während der Therapie mit Psychopharmaka zeigte sich das Verhalten der alkalischen Phosphatase folgendermaßen:

Von 12 Kranken mit Lebervorschädigung hatten 6
und
von 9 Kranken ohne Lebervorschädigung hatten 8
eine pathologische alkalische Phosphatase.

Es ließ sich zunächst vermuten, daß bei den 9 Fällen mit Ikterus ohne Lebertorschädigung, von denen 8 Fälle pathologische alkalische Phosphatase aufwiesen, diese tatsächlich als Ausdruck der oben beschriebenen intrahepatischen Cholestase angesehen werden könnte gegenüber dem geringeren Auftreten pathologischer alkalischer Phosphatase (von 12 Kranken 6) bei den lebertorschädigten Kranken; bei diesen ließ sich vermuten, daß der Ikterus möglicherweise als Ausdruck hepatozellulärer Leberschädigung anzusehen war. Diese Vermutung konnte allerdings statistisch nicht bestätigt werden.

Bis hierhin läßt die Besprechung der Befunde folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Leberschädigung in Form von Ikterus tritt bei mit Psychopharmaka behandelten Kranken in 0,7% der Fälle auf. Möglicherweise ist diese Zahl noch etwas kleiner, da Fälle von Virushepatitis nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Eine Wahrscheinlichkeit allerdings, daß sich Virushepatitiden in dem untersuchten Krankengut befanden, ergab sich ebenfalls nicht.

Die Leberschädigung in Form von Ikterus bei Psychopharmako-Therapie ist also als ein seltenes Ereignis anzusehen. Von dieser Sicht her wird eine Gegenindikation zu einer notwendigen Behandlung mit Psychopharmaka nicht gegeben sein.

2. Ganz anders ist die Frage dann zu beantworten, wenn Kranke mit vorgeschädigter Leber eine Therapie mit Psychopharmaka erhalten sollen: bei diesen Patienten tritt Ikterus signifikant und überzufällig häufiger auf als bei Kranken ohne Lebertorschädigung, die Psychopharmaka erhielten. Sie sind also im Hinblick auf einen möglichen Ikterus in besonderem Maße gefährdet. Dies kann für den Arzt in der Praxis von Bedeutung sein. In Kenntnis der

Tatsache, daß bei Kranken mit Lebervorschädigung eine erhöhte Bereitschaft zum Ikterus während einer Behandlung mit Psychopharmaka besteht, wird er die Notwendigkeit einer solchen Behandlung besonders kritisch abwägen und gegebenenfalls durch häufige Kontrollen der Leberfunktionsproben - insbesondere des Bilirubinspiegels - von vornherein dieser Gefahr besser begegnen können. Nach übereinstimmender Ansicht zahlreicher Autoren soll kein nennenswertes Risiko im Sinne einer Verschlechterung der vorgeschädigten Leber durch Behandlung mit Psychopharmaka bestehen (3, 12, 21, 50, 59). POPPER und SCHAFFNER (54) haben Verschlechterungen des Ikterus bei Kranken mit primärer biliärer Zirrhose, die wegen Pruritus mit Testosteronabkömmlingen behandelt wurden, beobachtet. Andere Psychopharmaka haben jedoch nicht zu solcher Verschlimmerung geführt, so daß diese Autoren ähnliche Leberschädigungen nicht für eine wichtige Kontraindikation gegen Psychopharmaka-Therapie halten.

Urteilend anhand des vorgelegten Krankengutes, kann man sich dieser Anschauung anschließen, wenn man vom Ikterus als Hauptzeichen einer Verschlechterung der bereits vorgeschädigten Leber absieht.

3. Zwischen intrahepatischem Verschlußikterus bei Kranken ohne Lebervorschädigung und hepatozellulärem Ikterus bei lebertorgeschädigten Kranken war mittels Häufigkeitsverteilung einer pathologischen alkalischen Phosphatase kein sicherer Zusammenhang festzustellen.

Der Ikterus ist das sicherste Zeichen einer Erkrankung der Leber. Bei Verdacht auf Leberschädigung ohne Ikterus sind wir auch heute noch im wesentlichen auf die Leberfunktionsproben angewiesen. Biopsische Leberuntersuchungen, die insbesondere bei diffusen Leberschädigungen wesentlich früher und über die Art der Leberzellveränderung genauere Auskunft geben können, konnten bisher die rou-

tinemäßig durchgeführten Leberfunktionsproben nicht ersetzen, weil sie einen ganz anderen technischen Aufwand voraussetzen und einen chirurgischen Eingriff darstellen.

Schlüsse darüber, welche pathologischen Auswirkungen Psychopharmaka dann auf die Leber haben, wenn kein Ikterus auftritt, sind nur mit Vorsicht zu ziehen.

Es ist davon auszugehen, daß

1. die Leberfunktionsproben nicht nur für die Leber spezifisch sind; pathologische Ergebnisse können extrahepatischen Ursprungs sein,
2. bei schweren histologischen Lebergewebsveränderungen die Leberfunktionsproben unauffällig sein können,
3. man dann an einen Leberschaden denken wird, wenn mehrere Leberfunktionsproben gleichzeitig pathologisch ausfallen.
4. Bei dem untersuchten Krankengut war ein Vergleich zwischen pathologischen Leberfunktionsproben vor und während der Therapie nur bedingt möglich, weil nicht bei allen Funktionsproben Kontrollen stattfanden. Statistische Untersuchungen mußten daher unterbleiben.

Bei den pathologischen Befunden der nicht lebertorgeschädigten Kranken handelt es sich unter der Therapie fast ausschließlich um eine pathologische alkalische Phosphatase. Dieses Ergebnis bestätigt die Befunde von HIPPIUS (30), der bereits über die leichte Ansprechbarkeit der alkalischen Phosphatase bei Phenothiazinbehandlung und die Änderung ihrer Aktivität berichtet hat.

Einen ganz anderen Überblick verschafft Tabelle 4. Der einflußreiche Faktor auf die pathologischen Leberfunktionsproben bereits lebertorgeschädigter Kranker ist die Tatsache der Leberschädigung.

Die Wirkungen durch Psychopharmaka treten weitgehend zurück. Die Änderungen der pathologischen Leberfunktionsproben lebertorgeschädigter Kranker durch die Behandlung mit Psychopharmaka sind daher nur gering. Sie drücken sich - genau wie bei den mit Psychopharmaka behandelten Kranken mit gesunder Leber - vorwiegend in einer Änderung der alkalischen Phosphatase aus. Dabei ist auffallend, daß von insgesamt 28 Kranken mit Lebertorgeschädigung, aber ohne Ikterus, es bei 10 Kranken während der Behandlung mit Psychopharmaka zu einer Normalisierung der zuvor pathologischen alkalischen Phosphatase gekommen ist. Die übrigen Befunde der Leberfunktionsproben wurden auch bei diesen Kranken praktisch nicht beeinflusst. Daraus ergibt sich, daß weitere Schädigungen der Leber durch Behandlung mit Psychopharmaka nach den Ergebnissen der Leberfunktionsproben nicht faßbar waren.

Zieht man abschließend noch einmal eine Schlußfolgerung aus den Untersuchungen Kranker, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, im Hinblick auf eine mögliche Lebertorgeschädigung, so kann gesagt werden:

Das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase gibt keine aufschlußreiche Auskunft über das Ausmaß der Schädigung der Leberzellen durch Psychopharmaka. Ein vorübergehender Verschluss der intrahepatischen Gallengänge könnte eine starke Vermehrung der alkalischen Serumphosphatase herbeiführen, ohne daß eine nennenswerte Schädigung der Leberzellen vorliegt. Von größerer Bedeutung ist das Auftreten von Ikterus während der Therapie mit Psychopharmaka.

Nach unseren Beobachtungen tritt Ikterus überzufällig häufiger auf bei lebertorgeschädigten Kranken; daher ist bei der Behandlung lebertorgeschädigter Kranker mit Psychopharmaka eine gewisse Vorsicht geboten.

An der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin sind zwischen dem 1.1.1959 und dem 31.12.1964 3.195 Kranke mit Psychopharmaka behandelt worden. Bei diesen Patienten wurde der Einfluß dieser Therapie auf die Leber untersucht. Dabei ergab sich:

1. Von 3.195 Kranken, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, bekamen 22 (= 0,7%) einen Ikterus.
2. Bei bereits lebertorgeschädigten Patienten, die Psychopharmaka erhielten, trat Ikterus eindeutig signifikant häufiger auf als bei Kranken ohne Lebertorgeschädigung.
3. Das häufigere Auftreten pathologischer alkalischer Serumphosphatasen bei Kranken mit Ikterus, aber ohne Lebertorgeschädigung gegenüber Kranken mit Ikterus und Lebertorgeschädigung liegt statistisch im Zufallsbereich (d.h., es ist nicht signifikant). Folglich kann die Vermutung nicht bestätigt werden, daß bei Kranken ohne Lebertorgeschädigung intrahepatischer Verschlußikterus und bei Kranken mit Lebertorgeschädigung hepatozellulärer Ikterus auftritt.
4. Anikterische Lebertorgeschädigungen bzw. Verschlechterung von Lebertorgeschäden durch Psychopharmaka ließen sich sowohl bei zuvor Lebertorgesunden als auch bei Lebertorgeschädigten anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht wahrscheinlich machen.
5. Die Angabe verschiedener Autoren (4, 13, 30), daß Frauen, die Psychopharmaka erhalten, häufiger Ikterus bekommen als Männer, konnte statistisch nicht bestätigt werden.

LITERATUR

1. Anders, W.: Hepatitis infectiosa. Gelbe Hefte (Behringwerke AG) 3 (1963), 69-75
2. Derselbe: Hepatitis infectiosa in Europa. Gelbe Hefte (Behringwerke AG) 11 (1966), 425-438
3. Ayd (Jr.), F.J.: Chlorpromazine: ten years' experience. J.A.M.A. 184 (1963), 51-54
4. Azima, A., W. Ogle: Effects of Largactil in mental syndroms. Canad.Med.Ass. J. 71 (1954), 116
5. Berndt, D.: Biopische Untersuchungsbefunde bei anikterischen Gallenkoliken. Inaug.-Diss. Berlin 1966, 12
6. Bevan, A.D., H.B.Favill: Acid intoxication, and late poisonous effects of anesthetics: hepatic toxemia: acute fatty degeneration of liver following chloroform and other anesthesia. J.A.M.A. 45 (1905), 691-6
7. von Brücke, F.Th., und O.Hornykiewicz: Pharmakologie der Psychopharmaka. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966
8. Brühl, W.: Leber- und Gallenwegerkrankungen. Thieme, Stuttgart 1966
9. Bruscha, W.: Veränderungen des weißen Blutbildes und der Calcium-Kaliumwerte bei Megaphen-Behandelten Patienten. Klin.Wschr. 1 (1954), 805-6
10. Derselbe: Veränderungen des weißen Blutbildes bei hochdosierter Behandlung mit Serpasil. Klin.Wschr. 2 (1955), 624-5

11. Clark, M.L. and P.C.Johnson: Amenorrhea and elevated level of serum cholesterol produced by a trifluomethylated phenothiazine (SKF-5354-A).
J.Clin.Endocrinol.20 (1960), 641-646
12. Cohen, I.M. and J.D.Archer: Liver function and hepatic complications in patients receiving chlorpromazine.
J.A.M.A. 159 (1955), 99-101
13. Cook, G.C. and Sherlock, S.: Jaundice and its relation to therapeutic agents.
Lanc. I (1965), 175-9
14. Coper, H. und H.Selbach: Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakotherapie.
Internist (Berl.) 2 (1967), 313-322
15. Delay, J. und P.Deniker: Vortr. Tagung franz. sprechender Psychiater, Luxemburg 21.7. - 27.7.1952 (C.R. p.497 (1952))
16. Dölle, W. und G.A.Martini: Gelbsucht mit Verschlusssyndrom nicht-mechanischer Ursache.
Klin.Wschr. 36 (1958), 274-80
17. Dieselben: Gelbsucht mit Verschlusssyndrom als Leitsymptom bei Virushepatitis, Arzneimittel-schäden, in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen.
Acta hepato-splenol.6 (1959), 225-247
18. Dieselben: Zusammenstellung von Arzneimitteln, die Leberschädigung mit und ohne Gelbsucht verursachen können (Ergänzung)
Acta hepato-splenol.2 (1962), 74-85
19. Domino, E.F.: Human pharmacology of tranquilizing drugs.
Clin.Pharmacol.Ther. 3 (1962), 599-664

20. Doughty, R.B.: The incidence of jaundice associated with chlorpromazine therapy.
In: Chlorpromazine and mental health.
Lea & Febiger, Philadelphia 1955
21. Fazekas, J., Shea, J. and F. Rea: Use of chlorpromazine in management of acute post-alcoholic states.
Internat.Rec.Med. 168 (1955), 333-339
22. Fisher, R.A. und F. Yates: Der Fisher-Yates-Test.
In: Lienert, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.
Anton Hain, Meisenheim a.Gl. 1962
23. Göhr, H.: Die Bedeutung des Leberstoffwechsels für die Erkennung und Beurteilung der Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktionsproben.
Wiss.Beiblatt z.Materia Medica Nordmark
Nr. 40 (1965)
24. Gros, H.: Diagnose und Therapie der Virushepatitis.
Z.Ärztl.Fortbild. (Berlin) 50 (1961),
503-511
25. Hartmann, K. und H. Hippus: Extrapiramidalmotorische Begleiteffekte der neuroleptischen Therapie und ihre Behandlung.
Ärztl.Wschr. 14 (1959), 307-312
26. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten für Ärzte und Studierende.
Thieme, Stuttgart 1963
27. Henrysson, St., O.W. Haseloff und H.J. Hoffmann:
Kleines Lehrbuch der Statistik. Walter de Gruyter & Co., Berlin 1960
28. Hill, A.B.: Principles of Medical Statistics.
Lancet Ltd., London 1961

29. Hiob, J., H. Hippius und K. Kanig: Über die Bedeutung "körperlicher Nebenwirkungen" bei der Pharmakotherapie der Psychosen.
Wien.Z.Nervenheilk. Bd.XV/1-4 (1958),
140-141
30. Hippius, H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka.
Internist 2 (1960), 453-60
31. Derselbe und K. Kanig: Die Agranulocytose unter neuro-psychiatrischer Phenothiazin-Therapie. Ärztl.Wschr. 13 (1958), 501-507
32. Dieselben: Diskussionsbeitrag im Symposium "Chemical Concepts of Psychosis".
2.Internat.Kongr.Psychiatrie, Zürich,
1.-7.Sept. 1957
33. Dieselben und H. Selbach: Nebenwirkungen und Gefahren bei der Anwendung von Psychopharmaka.
4.Internat.Kongr. der internat.Föderation für Hygiene und Präventivmedizin,
Wien, 24.-26. Mai 1965
34. Dieselben und H. Selbach: Zur Spezifität der Serumphosphataseveränderungen während der Behandlung mit Psychopharmaka.
In: E.Rothlin (Editor), Neuro-Psychopharmacology, Vol. 2 (1961), Proceedings of the 2nd International Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Basle 1960, 244-250
35. Dieselben und H. Selbach: Über Auftreten und Ursachen von Aktivitäts-Änderungen der alkalischen Serum-Phosphatase während der Pharmakotherapie der Psychosen.
Klin.Wschr. 36,9 (1958), 417-424

36. Hodges, H.H. und G.D. La Zerte: Jaundice and agranulocytosis with fatality following chlorpromazine therapy. J.A.M.A. 158 (1955), 114-16
37. Holdsworth, C.D.: Iproniazid Jaundice.
New Engl.J.Med. 258 (1958), 1225
38. Derselbe, Atkinson, M. und W. Goldie: Hepatitis caused by the newer Amine-Oxidase-Inhibiting Drugs (M.A.O.).
Lancet II (1961), 621
39. Hollister, L.E.: Complications from psychotherapeutic drugs.
Clin.Pharmacol.Ther. 5 (1964), 322-333
40. Derselbe: Allergy to chlorpromazine manifested as jaundice.
Amer.J.Med. 23 (1957), 870-899
41. Hurt, P. und T. Wegmann: Protrahierter Largactil-ikterus mit Übergang in primäre biliäre Zirrhose.
Acta hepato-splenol. 8 (1961), 87-95
42. Kahn, M. and V. Perez: Jaundice Associated with the Administration of Iproniazid. Report of Nine Cases.
Amer.J.Med. 25 (1958), 898-916
43. Kalk, H.: Hepatitis mit cholestatischem Einschlag.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 63 (1957), 177
44. Derselbe und E. Wildhirt: Bedeutung der Leberfunktionsproben im Vergleich zum bioptischen Leberbefund.
Med.Klin. 46 (1951), 585-91
45. Dieselben und W. Burgmann: Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion, 2.Aufl., Thieme, Stuttgart 1962
46. Körtge, P.: Klinik und Differentialdiagnose des Ikterus. Dtsch.med.J. 19 (1968), 350-59

47. Kückmeister, H.: Klinische Funktionsdiagnostik.
Hrsg.v. Bartelheimer, H. u. A. Jores,
Thieme, Stuttgart 1967
48. Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arznei-
behandlung, 3.Aufl., Thieme, Stutt-
gart 1963
49. Martini, G.A.: Differentialdiagnose des Ikterus.
Internist (Berlin) 1 (1960), 137-47
50. Mitchell, N. und C. Wilkinson: Liver damage fol-
lowing use of chlorpromazine (Thora-
zine).
J.Nat.Med.A. 48 (1956), 30-32
51. Mushin, W.W., Rosen, M., Bowen, D.J. and H. Camp-
bell: Halothane and liver dysfunction:
a retrospective study.
Brit.Med.J. II/1964, 329-41
52. Parsons, E.H.: New chemical agents in psychiatry.
Postgrad.Med. 18 (1955), 193-8
53. Popper, H.: Pathological findings in jaundice
associated with Iproniazid therapy.
J.A.M.A. 168 (1958), 2235-42
54. Derselbe und F. Schaffner: Drug-induced hepatic
injury.
Ann. intern.Med. 51 (1959), 1230-52
55. Dieselben: Die Leber; Struktur und Funktion.
Thieme, Stuttgart 1961
56. Rosenblum, L.E., Korn, R.J., H.J. Zimmermann:
Hepatocellular jaundice as a compli-
cation of iproniazid therapy.
Arch.intern.Med. 105 (1960), 583-93
57. Rüttner, J.R., Rondez, R. und C. Maier: Chlorpro-
mazin-Ikterus, eine Form der cholesta-
tischen Hepatose.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), 1107-10

58. Shay, H. and H. Siplet: Study of chlorpromazine jaundice, its mechanism and prevention. Gastroenterol. Baltimore 32 (1957), 571
59. Small, A.B., Longarin, A.E. and N. Zamcheck: Observation of liver-function in chlorpromazine-treated alcoholic patients. New Engl.J.Med. 256 (1957), 932-34
60. Suzuki, M., Kamio, K., Yasuda, M., Akiyama, S., Oyama, T., Sato, K., T. Yamashita: Effect of chlorpromazine on the function of the endocrine organs. Endocr.jap. 3 (1956), 67-72
61. Tagungsbericht über die intern. Tagung in Lyon, 2.-5. Juni 1965. Erstes Thema. Acta hepato-splenol. 13 (1966), 300-301
62. Waitzkin, L.: Hepatic dysfunction due to chlorpromazine hypersensitivity. Ann.int.med. 49 (1958), 607
63. Wandrey, D. und V. Leutner: Neuro-Psychopharmaca in Klinik und Praxis. Schattauer-Vlg., Stuttgart 1965, 114-119
64. Wildhirt, E.: Differentialdiagnose des Ikterus. Gastroenterol. (Basel) 25 (1961), 315-31
65. Derselbe: Die klinische Bedeutung der Enzymbestimmung im Serum bei Leberkrankheiten. Mat.Med.Nordm. 14 (1962), 563
66. Derselbe: Bedeutung und Wert der Laparoskopie und gezielten Leberpunktion. Thieme, Stuttgart 1964
67. Zimmer, V.: Bromsulphalein-Leberfunktionstest. Ärztl.Forschung 10 (1956), I/68

Für die freundliche Überlassung des Themas
und die Beratung bei der Bearbeitung bin ich
Herrn Professor Dr. med. Hanns Hippus zu
größtem Dank verpflichtet.

Frau Dr. med. Jutta Berndt danke ich für die
Beratung bei der Bearbeitung der Statistik.

Herrn Professor Dr. med. Helmut Selbach danke
ich aufrichtig für die Erlaubnis, das für die
vorliegende Arbeit notwendige Archivmaterial
aus seiner Klinik zu verwenden.

LEBENS LAUF

Am 13. April 1933 wurde ich als Sohn des Schatzmeisters Bertram O. Mekwunye und seiner Ehefrau Isabella, geb. Ochei, in Onicha-Olona/Nigeria geboren.

Im Jahre 1940 wurde ich in Ogwashi-Uku/Nigeria eingeschult. 1947 verließ ich die Schule mit der Reifeprüfung. 1948 bis 1952 besuchte ich die höhere Schule Edo College in Benin City, wo ich die Abschlußprüfung "Cambridge School Certificate" ablegte.

Von Oktober 1954 bis Juli 1958 studierte ich an der Medizinischen Fakultät des "University College" in Ibadan und legte während dieser Zeit die Prüfung "Intermediate Science" (London) ab.

Im Jahre 1959 kam ich nach Deutschland und besuchte zunächst das Goethe-Institut in Lüneburg/Heide. Danach setzte ich das Medizinstudium im Sommersemester 1960 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar fort und bestand dort die ärztliche Vorprüfung im Wintersemester 1960/61. Nach zwei klinischen Semestern wechselte ich zur Freien Universität Berlin über, wo ich im August 1964 die ärztliche Prüfung ablegte. Von Oktober 1964 bis Dezember 1966 absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Berliner Kliniken.

April bis Juni 1967 besuchte ich das Tropen-Institut in Hamburg und bestand dort die Diplom-Prüfung.

Nach fünfmonatiger Tätigkeit im Gesundheitsamt Wedding von Berlin nahm ich an dem 25. Lehrgang der Akademie für Staatsmedizin, Hamburg, von Oktober 1967 bis März 1968 erfolgreich teil.

Seit dem 1. April 1968 bin ich an der Landesimpfanstalt Berlin, mit tropenmedizinischer Beratungs- und Tollwut-schutzbehandlungsstelle tätig.

